UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956

N° 177

# Incidents et Accidents de la RADIOIODOTHERAPIE dans la Maladie de BASEDOW et les Hyperthyroïdies

(Chaire de Pathologie Générale et Expérimentale)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 29 Octobre 1956

PAR

**Bernard, Etienne FORGET**

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Né le 15 Août 1930 à SAINT-PIERRE DE JUILLERS (Charente-Maritime)

Examinateurs de la Thèse

| | | |
|---|---|---|
| MM | SARIC, Professeur | Président |
| | REBOUL, Professeur | Juges |
| | LACHAPELE, Professeur | |
| | RIVIERE J., Agrégé | |

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0016

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956

N° 177

# Incidents et Accidents de la RADIOIODOTHERAPIE dans la Maladie de BASEDOW et les Hyperthyroïdies

(Chaire de Pathologie Générale et Expérimentale)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 29 Octobre 1956

PAR

**Bernard, Etienne FORGET**

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Né le 15 Août 1930 à SAINT-PIERRE DE JUILLERS (Charente-Maritime)

Examinateurs de la Thèse

| | | |
|---|---|---|
| MM. | SARIC, Professeur | Président |
| | REBOUL, Professeur | Juges |
| | LACHAPELE, Professeur | Juges |
| | RIVIERE J., Agrégé | Juges |

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1956

RIJKSUNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

# FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES :** MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN.

**DOYEN :** M. SIGALAS — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | DE GRAILLY<br>BROUSTET |
| Clinique chirurgicale | PAPIN<br>MASSE |
| Clinique d'accouchements | RIVIERE |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | LEGER |
| Anatomie | DUFOUR |
| Anatomie générale et hystologie | MAYER |
| Hygiène et Clinique de la Tuberculose | PIECHAUD |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale | REBOUL |
| Chimie | MESNARD |
| Matière médicale | MASQUELIER |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |
| Pathologie générale et expérimentale | SARIC |
| Clinique ophtalmologique | BESSIERE |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | POUYANNE |
| Clinique médicale et des maladies infectieuses | AUBERTIN |
| Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | MORETTI |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Clinique odonto-stomalogique | DUBECQ |
| Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Thérapeutique | TRAISSAC |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie | DUBARRY |
| Carcinologie | LACHAPÈLE |

**PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :** M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique). PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie) M. MOUSTARDIER (Bacteriologie CAZAUX Pharmacie (3e section)

## MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | NI |
| Anatomie | RIGAUD<br>CABANIE |
| Biochimie médicale | NEUZIL |
| Pathologie expérimentale | FAURE |
| Physique médicale | DUHAM L |
| Pharmacie (1re section) | R. GOLSE<br>ROMAIN |
| Pharmacie (2e section) | QUILICHINI |

## CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. R. STOLL (Histologie)

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | BERGOUIGNAN<br>LENG-LEVY<br>LAVIGNOLLE<br>MARTIN-DUPONT<br>DAVID-CHAUSSE<br>J. RIVIERE |
| Chirurgie générale | LAUMONIER<br>CHAVANNAZ<br>VILLAR<br>TINGAUD<br>DEPAULIS<br>DARMAILLACQ |
| Obstétrique | CHASTRUSSE<br>FAUGÈRE |
| Ophtalmologie | CORCELLE |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS<br>M. PORTMANN |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| Odonto Stomatologie | BENOIT |
| Urologie | LANGE |
| Neurologie et psychiatrie | BLANC |
| Pneumo-phtisiologie | FREOUR |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | LAUMONIER |
| Accouchements | CHASTRUSSE<br>FAUGERE |
| Puériculture | VERGER<br>PERY |
| Législation pharmaceutique | COUSTOU |
| Cryptogamie | LAUBIE |
| Obstétricie sociale | MAHON |
| Organographie et physiologie végétale | TEMPERE |
| Chimie biologique analytique | MARQUEVIELLE |
| Chimie analytique | BABIN |
| Pathologie chirurgicale | VILLAR<br>CHAVANNAZ<br>TINGAUD<br>DARMAILLACQ<br>LAPORTE |
| Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |
| Physiologie | |
| Toxicologie et Hygiène | Mlle LARCEBAU |
| Phytopha macie | CORTESI |
| Droit medical international | AUBY |
| Medecine legale | L'EPÉE |
| Semeiologie medicale | LAVIGNOLLE |
| Sem i logie chirurgicale | DEPAULIS |
| Embryologie | STOLL |
| Pathologie medicale | BERGOUIGNAN<br>LENG-LEVY<br>DAVID-CHAUSSE<br>RIVIERE<br>MARTIN-DUPONT |

*Le Secrétaire principal de la Faculté :* GAYRAUD

---

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

Bien modeste témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

---

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

---

A TOUS LES MIENS

---

A TOUS MES AMIS

---

À NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

---

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

---

À Monsieur le Médecin-Général de 2e classe LAHILLONNE

*Directeur de l'École Principale*
*du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,*
*Médecin des Hôpitaux de la Marine,*
*Commandeur de la Légion d'honneur,*
*Croix de guerre* 1939-1945,
*Officier du Mérite maritime,*

---

À Monsieur le Médecin en chef de 1re classe CONSTANS

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale*
*du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,*
*Spécialiste des Hôpitaux maritimes,*
*Officier de la Légion d'honneur,*
*Croix de guerre* 1939-1945,

---

## A NOS JUGES :

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RIVIÈRE,
*Agrégé de Médecine générale,*
*Médecin des Hôpitaux,*

Il nous a inspiré ce modeste travail.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il nous a reçu et guidé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.-P. LACHAPÈLE,

*Professeur de Carcinologie,*
*Electro-Radiologiste des Hôpitaux,*
*Directeur du Centre anti-cancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest,*
*Membre de la Commission du cancer,*
*Conseil permanent de l'Hygiène sociale.*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Médaille militaire,*
*Croix de guerre,*
*Officier d'Académie.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBOUL,

*Professeur d'Electro-Radiologie et de Clinique*
*d'Electricité médicale,*
*Officier de l'Instruction publique,*

Hommages respectueux.

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur SARIC

*Professeur de Pathologie générale et expérimentale,*

*Médecin des Hôpitaux,*

*Officier de l'Instruction publique,*

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

# Incidents et Accidents
de la
# RADIOIODOTHERAPIE
# dans la Maladie de BASEDOW
et les
# Hyperthyroïdies

(Chaire de Pathologie Générale et Expérimentale)

# INTRODUCTION

D'apparition presque contemporaine à celle des antithyroïdiens de synthèse, l'entrée en thérapeutique de l'iode radioactif, du fait surtout de difficultés techniques, ne fut effective qu'en 1942, date à laquelle HERTZ et ROBERTS (1) publièrent leurs premiers résultats. Les succès obtenus furent assez encourageants pour susciter tout de suite beaucoup d'intérêt; et, à l'heure actuelle, un très grand nombre d'hypertyroïdiens ont pu bénéficier de ce traitement. Si, en France, le retard apporté par la guerre et les difficultés d'obtention de l'isotope ne permettent pas de faire état d'une expérience aussi complète que celle des anglo-saxons, les travaux et les résultats publiés dans notre pays n'en sont pas moins très intéressants.

D'après de nombreux auteurs, le pourcentage d'améliorations satisfaisantes est d'environ 80 %. GORDON et ALBRIGHT (2) rapportent même avoir obtenu le retour à un fonctionnement normal dans 97,5 % des cas. Mais quelques accidents furent bientôt signalés. A propos d'un cas dont nous apportons l'observation, il nous a paru intéressant de rechercher et grouper tous les accidents et incidents connus jusqu'à ce jour, afin d'évaluer les dangers auxquels s'exposent les malades soumis à la radio-iodothérapie. Ceci constituera la première partie de notre travail. Dans la seconde partie, avant d'essayer d'en déduire les contre-indications, nous étudierons les mécanismes pouvant expliquer leur apparition; et, en dernier lieu, nous envisagerons une question qui constitue toujours une inconnue : le risque de cancérisation.

# OBSERVATION

M. P..., âgé de 45 ans, entre dans le service de M. le professeur Saric le 29 novembre 1955, dans un état extrêmement inquiétant. Son histoire est la suivante :

En 1952, il accuse un certain nombre de malaises, amaigrissement, troubles digestifs, hypernervosité notamment, mis sur le compte d'un surmenage hépatique que sa profession semble autoriser. Au printemps 1953, on ne note pas de modification, malgré le traitement entrepris. Progressivement se manifeste alors, d'une part, une exophtalmie bilatérale, plus marquée à gauche; d'autre part, une augmentation du volume thyroïdien dans des limites modestes. C'est seulement en septembre 1955 que ces deux symptômes liés à une atteinte importante de l'état général, sont considérés comme basedowiens, et le malade traité comme tel. On lui administre per os 1,50 g de frénantol simple, 25 mg de cycladiène et du gardénal, sans adjonction d'iode.

Au bout d'un mois, l'amélioration ainsi obtenue est tellement minime que l'on conseille une solution chirurgicale. Pour des raisons diverses, M. P..., refuse l'exérèse et préfère l'iode radioactif. Il est alors perdu de vue jusqu'au 28 novembre 1955.

On apprend alors que le 16 du même mois, il a absorbé une dose thérapeutique de 15 millicuries d'iode radioactif. Un test pratiqué les 14 et 15 novembre avait donné une fixation de 36 % à la sixième heure et de 32 % à la vingt-quatrième heure. Les jours suivants, le malade accuse une diarrhée incessante, 20 à 30 selles hydriques dans les vingt-quatre heures, vomissements également incessants; ces deux manifestations ne lui laissent guère de répit, la nuit comme le jour. Dès lors, l'amaigrissement s'accentue et, devant le caractère très alarmant de la situation, on décide l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service, on est saisi par l'aspect de M. P..., cachectique, le ventre rétracté, en état de déshydratation accusé, d'une agitation désordonnée entrecoupée de périodes d'adynamie extrême, le faciès est grisâtre, dominé par une exophtalmie très importante. L'insomnie est totale, l'alimentation impossible à cause des vomissements, la diarrhée persiste. La température est à 37°2, le pouls très petit, avec quelques salves d'extrasystoles, aux environs de 160 en permanence. La tension artérielle reste bonne, 15-6.

Le premier soin donné au malade réside dans la réhydratation que l'on met largement en train. La soif se calme, l'agitation s'atténue légèrement, mais diarrhée et vomissements continuent à éprouver le malade. On arrive cependant à faire les investigations complémentaires indispensables, tant biologiques que radiologiques, mais tout s'avère dans les limites de la normale. L'évolution des choses ne paraît pourtant pas autoriser un pronostic favorable, aucun des médicaments administrés n'étant efficace sur les troubles. Le poids du malade atteint le 10 décembre, 44 kilos pour une taille de 1,75 m. A partir du 10 décembre cependant, on a l'impression que l'état du malade cesse de s'aggraver. On arrive à lui faire garder quelques minimes prises alimentaires. Les perfusions de sérum sucré et salé sont mieux supportées, puis supprimées, l'intolérance pour les liquides disparaissant.

Dans les trois semaines qui suivent, vomissements, diarrhée et agitation deviennent de moins en moins importants : on note une légère augmentation pondérale, et la partie semble gagnée. On autorise le malade à sortir de l'hôpital le 31 décembre, mais il reste sous surveillance régulière.

En janvier, M. P... présente plusieurs crises importantes de tachycardie paroxystiques, sans substratum électrocardiographique, il accuse des crises paroxystiques de vomissements et de diarrhée, mais l'asthénie persiste.

Le 8 mars 1956, le poids atteint 56 kilos. La dernière crise de tachycardie paroxystique remonte au mois de février. On note encore de minimes épisodes diarrhéiques sans vomissements. Dans l'ensemble, le malade se sent mieux. En fait, cependant, il ne reprendra son poids normal qu'en juillet 1956, date à laquelle un travail modéré à mi-temps est autorisé. La reprise effective des occupations professionnelles n'a lieu qu'en septembre 1956.

## INCIDENTS ET ACCIDENTS

### I. — Les crises thyrotoxiques.

Les troubles présentés par le malade dont nous avons brièvement rapporté l'observation ont une symptomatologie d'ordre général, sans syndrome de localisation viscérale ou autre. Si l'on peut résumer sur le plan séméiologique le tableau pathologique, on peut dire que M. P... a présenté un état caractérisé essentiellement par une exacerbation inquiétante des signes basedowiens antérieurs. Une telle constatation permet le rapprochement avec deux syndromes connus depuis longtemps l'un sous le nom de mal des rayons, l'autre sous le nom de « crise thyrotoxique », post-opératoire en général, spontanée parfois. Nous insisterons sur l'allure extrêmement grave des troubles que nous avons observés et que rend mal la sécheresse de l'observation.

Les troubles analogues à ceux de notre malade, et liés à l'administration d'iode radioactif ne semblent pas fréquents. En fait, un examen plus attentif de la littérature médicale montre que de nombreux auteurs rapportent les avoir observés, souvent, il est vrai, sous des formes mineures. C'est ainsi que Haines, Kelsey et Keating (3) les signalent chez presque tous leurs malades soumis au traitement.

Cependant, les formes graves ne sont pas exceptionnelles :

Un malade de Pouzio et Costa (4) doit garder le lit pendant plus d'un mois avec température, amaigrissement, tachycardie, diarrhée, paraparésie des membres inférieurs. Mais la gravité de

la question réside surtout dans la possibilité de formes à évolution mortelle. La preuve en est fournie par l'observation de Nelson, Cavernagh et Bernstein (5). Ces auteurs rapportent le cas d'un homme présentant une thyrotoxicose avec décompensation cardiaque d'origine thyrotoxique. Déjà traité auparavant par digitale et diurétiques mercuriels, on lui donne 5 millicuries d'iode 131. Sept jours plus tard, accentuation de la nervosité, apparition de sueurs profuses et d'un œdème des chevilles, le pouls est à 150, irrégulier. Le jour suivant, vomissements abondants avec diarrhée. Environ 30 heures plus tard, il est amené à l'hôpital et meurt deux heures après. Le haut degré de toxicité, concluent les auteurs, la rapidité de l'évolution, avaient laissé cette « crise thyroïdienne » au-dessus de toute thérapeutique.

Feitelberg et Kaunitz (6) ont vu un de leurs malades mourir, vingt-quatre heures après l'administration de 10 millicuries d'I. 131, dans un tableau de « déchaînement thyroïdien ». Il s'agissait d'un goître très toxique.

Ces mêmes auteurs ont enregistré le décès d'un autre malade six mois après le traitement, dans un tableau semblable, mais apparaissant comme complication d'une pneumonie.

Nous avons nous-même eu connaissance d'une malade décédée dans les mêmes circonstances. Malheureusement, il nous est impossible d'en apporter l'observation ici pour des raisons diverses.

La fréquence de tels accidents dans leurs formes sérieuses paraît assez faible. Mais la possibilité d'une évolution fatale doit être retenue.

La date d'apparition en est variable mais paraît se situer le plus souvent dans la deuxième semaine qui suit l'administration du traitement.

Nous n'avons retenu aucun facteur spécial qui puisse être accusé d'en influencer le développement. Pouzio et Costa (4) pensent que les doses élevées peuvent être responsables, mais ils reconnaissent que des crises thyrotoxiques peuvent apparaître après des doses modérées.

Il faut cependant remarquer que les accidents les plus graves ont été observés chez des malades présentant des goîtres très toxiques. Il semblerait aussi que le sexe mâle y soit plus sensible; malheureusement, sur un aussi petit nombre de cas, il n'est pas possible de dégager des notions nettes.

Les « crises thyrotoxiques » ont été décrites principalement après thyroïdectomie. Il n'est pas impossible de croire que le même mécanisme puisse intervenir après radio-iodothérapie. En effet, en plus des analogies cliniques, le mode d'action même de ces deux agents thérapeutiques présente des points communs. Les deux aboutissent à la suppression sécrétoire d'une certaine quantité de tissus thyroïdiens. L'action de l'iode radioactif est moins brutale, ceci pouvant peut-être expliquer l'apparition plus tardive et le nombre moins grand de cas très graves. Cependant, comme transition, on peut peut-être retenir le malade de Feitelberg et Kaunitz (6) qui mourut dans les vingt-quatre heures dans un tableau dont l'intensité n'avait certainement rien à envier à celle des crises post-chirurgicales.

---

### II. — Les hypothyroïdies.

Déjà observées après traitement par les antithyroïdiens et après thyroïdectomie, les hypothyroïdies semblent constituer la complication la plus fréquente observée après radio-iodothérapie. Nous l'avons relevée dans 2 à 27 % des cas avec une moyenne de 11 %. Si un grand nombre d'entre elles sont

transitoires et plus ou moins rapidement régressives sous l'influence du traitement, 5 % environ évoluent jusqu'au myxœdème, nécessitant une thérapeutique continue aux extraits thyroïdiens.

Sous l'influence de l'agent destructeur que représente le rayonnement β émis par l'iode radioactif, la glande va être l'objet de profondes modifications histologiques. Celles-ci se traduiront par une perte de l'architecture folliculaire avec un envahissement plus ou moins rapide de tissu fibreux. Le but à atteindre peut être largement dépassé, et le tissu résiduel capable de sécréter normalement peut être insuffisant pour fournir la quantité de thyroxine nécessaire à l'organisme. Le malade évolue alors vers des accidents hypothyroïdiens d'autant plus marqués que le déficit est plus grand.

*Les facteurs déclenchants.*

L'étude des facteurs déclenchants se borne en réalité à des considérations de doses. En effet, ni le sexe, ni l'âge, ni l'intensité du goître, pas plus que les traitements subis antérieurement, ne semblent jouer un rôle dans le déterminisme des hypothyroïdies.

La dose administrée. — Souchet (7), dans sa thèse (Paris 1954), écrit : « Nous pouvons admettre comme une certitude que la dose ingérée ne joue aucun rôle dans l'apparition des phénomènes hypothyroïdiens. » Il constate en effet que les hypothyroïdies sont apparues après des doses calculées avec les mêmes soins et suivant les mêmes critères pour tous les malades; des quantités minimes amenant parfois la formation d'un myxœdème chez un sujet, alors que chez un autre, se présentant sous les mêmes conditions, des quantités d'iode 131 plus importantes sont bien tolérées.

Cependant, les travaux expérimentaux ont bien montré que le degré d'altération de la thyroïde est grossièrement en

relation avec la dose administrée. Mais il s'agit alors de glandes normales, c'est-à-dire présentant un volume et un pouvoir fonctionnel qui est sensiblement le même pour toutes. En fait, en pathologie humaine, on se trouve devant des glandes dont les degrés d'hyperfonctionnement sont essentiellement différents, et doivent alors nécessairement être évalués. Pour ce faire, il existe actuellement de nombreux moyens, de la mesure du métabolisme basal à l'utilisation des tests à l'I. 131. Malheureusement, comme l'ont souligné de nombreux auteurs, ces tests sont quelquefois en contradiction directe, soit entre eux, soit avec les signes cliniques. Aussi, vu l'élément approximatif que représente l'appréciation du volume de la glande, et quelles que soient les différentes formules proposées pour évaluer la dose, le nombre des hypothyroïdies observées est à peu près le même. Ce qui ne fait que prouver l'imperfection des procédés de détermination de la dose à administrer. Cependant, il faut quand même noter que l'interprétation plus précise des tests a permis de réaliser quelques progrès. Nous n'en voulons pour preuve que les résultats enregistrés par DREYFUS rapportés par SOUCHET dont le nombre des hypothyroïdies a regressé de 17,5 à 3,5 % depuis qu'il utilise la notion de « rendement biologique » de l'iode.

Il faut donc admettre :

— Soit, comme le prétend SOUCHET, que la dose n'intervient pas;

— Soit qu'il nous est impossible de fixer la quantité d'I. 131 réellement efficace;

— Soit qu'il existe une sensibilité individuelle génératrice d'hypothyroïdies même après une dose idéale.

Si la première éventualité ne semble pas devoir être retenue, les deux autres jouent certainement chacune un rôle très important.

Il est en effet exact que nous ne sommes pas encore en mesure de fixer avec assez d'exactitude la dose efficace, mais nous avons quand même l'espoir, avec l'interprétation de plus en plus précise des tests que l'évaluation en sera de plus en plus juste. Mais ceci n'explique pas tout, et il semble bien qu'il existe vraiment des différences de sensibilité individuelle qui maintiendront en permanence le risque d'hypothyroïdie.

Le nombre de prises en lui-même ne paraît pas avoir une très grande influence, les hypothyroïdies apparaissant plutôt dès la première prise qui représente somme toute le premier contact entre la thyroïde, qui peut avoir une sensibilité particulière, et la dose qui, mal calculée, peut être d'emblée trop importante.

La date d'apparition des signes d'hypofonctionnement thyroïdien. — Elle est essentiellement variable, et si la moyenne de trois à quatre mois est avancée par certains auteurs, il faut retenir comme le rapportent Chapman et Maloof (9), que certains myxœdèmes sont apparus plusieurs années après le traitement. Ceci nous permettra d'émettre une petite réserve sur certaines statistiques qui font état de malades suivis parfois depuis seulement quelques mois, et qui n'englobent peut-être pas toutes les hypothyroïdies imputables à la thérapeutique.

Les hypothyroïdies après traitement des goîtres nodulaires. — Cette question présente un certain intérêt, surtout provoqué par les résultats contradictoires que nous avons notés. C'est ainsi que Shipley et Straasli (10), Portmann et Robert (11), Sydney et Werner (12) n'ont observé aucune hypothyroïdie après traitement à l'I. 131 des goîtres nodulaires, mais on peut remarquer que ces auteurs enregistrent 17 à 23 % d'échecs. Par contre, Scott et Seaman (13), Clark et Rule (14) obtiennent 23 à 13 % d'hypothyroïdies pour des résultats d'ensemble qui comportent des rémissions incomplètes, mais aucun échec. Si on s'accorde à reconnaître qu'il faut des doses plus importantes pour les goîtres nodulaires, nous

avons remarqué que SHIPLEY et STRAASLI administrent à leurs malades 135 microcuries par gramme de glande, alors que SCOTT et SEAMAN, CLARK et RULE emploient des doses qui varient de 240 à 350 microcuries.

En admettant, comme le rapportent FREEDBERG et KURLAND (15) après quelques autopsies que la résistance du nodule est plus grande alors que le tissu sain autour est déjà détruit, on peut penser que le nodule, tant qu'il est intact, évite l'hypothyroïdisme, alors qu'avec des plus grosses doses sa résistance est vaincue, et nous retombons dans le cadre des goîtres diffus, avec ses hypothyroïdies.

On peut remarquer que si le tissu sain est vraiment détruit avant le tissu du nodule, la solution thérapeutique n'est pas entièrement satisfaisante.

LES TROUBLES MUSCULAIRES HYPOTHYROÏDIENS. — C'est SOUCHET (7) qui attire l'attention sur cette question. Cet auteur rapporte que ses hypothyroïdies postradio-iodothérapiques se sont accompagnées, dans 80 % des cas, d'accidents musculaires à type de crampes ou d'hypertrophie. De tels troubles ont déjà été observés dans les hypothyroïdies spontanées mais dans des proportions beaucoup moins grandes. Ce syndrome musculaire pourrait être, d'après SOUCHET, d'origine centrale, conséquence de discrètes lésions diencéphaliques.

Nous conclurons ce chapitre en notant que les hypothyroïdies observées après administration d'iode radioactif sont en général assez sensibles et bien contrôlées par les extraits thyroïdiens.

---

## III. — L'exophtalmie.

Nous avons relevé 31 accidents exophtalmiques sur notre statistique globale portant sur 3.252 malades, soit environ

1 %. Ceci représente un faible pourcentage, pour une question très importante et qui est très controversée.

Si de nombreux auteurs n'ont observé aucune complication oculaire après l'emploi thérapeutique de l'iode radioactif, certains prétendent même que le radio-iode représente le traitement de choix de l'exophtalmie basedowienne. C'est ainsi que CLARK et RULE (14), évaluant l'action de l'I. 131 sur 159 malades, observent que l'exophtalmie :

— A regressé dans 49 cas,

— S'est améliorée dans 88 cas,

— A évolué sans modification dans 16 cas,

— S'est aggravée dans 1 cas,

— S'est développée spontanément dans 5 cas après un délai de six à dix-sept mois.

Sans conclure, ces auteurs n'en font pas moins entrer dans leurs indications « l'existence d'une exophtalmie sévère ».

KLOTZ (16-18), au contraire, rapporte une aggravation fréquente des signes oculaires. Cet auteur pense d'ailleurs que cette aggravation s'accompagne le plus souvent de l'accentuation d'autres signes de la série diencéphalo-hypophysaire et il dissocie l'hypertyroïdisme en deux groupes :

Les formes thyrotoxiques et les formes diencéphalo-hypophysaires, ces dernières n'étant pas justiciables du traitement par l'I. 131.

Quoi qu'il en soit, et sans adopter aucune de ces conceptions extrêmes, il paraît bien certain que des exophtalmies ont pu être déclenchées, et aggravées par un traitement à l'iode radioactif.

On ne fait ici que retrouver la complexité du problème posé par les exophtalmies postchirurgicales. Il s'agit probablement ici aussi d'une libération diencéphalo-hypophysaire.

Cependant, il ne faut peut-être pas exclure la possibilité de lésions diencéphaliques provoquées par la radiothyroxine circulante.

Ce sont des accidents qui, globalement, semblent assez peu fréquents puisque nous n'en avons relevé que 1 % mais dont le déclenchement est encore obscur comme l'est d'ailleurs la pathogénie de l'exophtalmie dans la maladie de Basedow.

---

### IV. — Les accidents articulaires.

Les premiers cas de complications articulaires ont été publiés en 1951 par Blomfield et Mac Grégor (19). Chez trois de leurs malades, sur les vingt traités, ces auteurs ont observé :

— Une attaque de goutte huit jours après la dose thérapeutique,

— l'apparition d'arthritisme quatre mois après chez le deuxième patient, avec douleur, limitation des mouvements, sensibilité des extenseurs, des poignets et des doigts,

— l'aggravation d'un vieux rhumatisme articulaire chez le troisième patient.

En 1952, Brull et Lefebvre (20) rapportent sur quarante malades traités l'apparition chez cinq d'entre eux d'arthralgies plus ou moins marquées dont une associée à un myxœdème sérieux.

La même année, des auteurs allemands, R. Prévot et W. Horst (21) fournissent une contribution très intéressante à l'étude de ces accidents. Sur cent malades soumis au traitement par l'I. 131, ils observent, chez treize d'entre eux, des troubles polyarticulaires passagers assez prononcés dans trois cas.

Ces troubles semblent être assez souvent mineurs, mais leur manque de gravité, relatif, car il y a quelques cas sérieux, ne compense pas leur fréquence. En effet, les pourcentages des trois publications précédentes sont respectivement de 15 %, 12,5 % et 13 %. On pourrait donc croire que ces complications ont une incidence assez importante. Malheureusement ou heureusement, les auteurs américains qui, à eux seuls, ont traité la plus grande partie des malades, sont complètements muets sur ce chapitre : soit qu'ils n'aient jamais rencontré de retentissement articulaire, soit que ce retentissement leur soit paru trop bénin pour valoir la peine d'être rapporté. Par contre, expérimentalement, leur contribution est plus intéressante. En effet, R. et M. SILBERBERG (22), après des doses assez importantes de l'ordre de 250 à 400 microcuries, qui amènent une destruction à peu près totale de la thyroïde, administrées à des souris, ont fait une étude des lésions articulaires. Ils ont observé des lésions dégénératives frappant d'abord les ménisques, les ligaments et la synoviale :

— Ossification des ménisques ou transformation en tissu fibro-hyalin,

— Epaississement des ligaments qui sont œdémateux,

— Synoviale fibreuse avec des proliférations,

— A une phase ultime, l'épiphyse entière est intéressée : arrêt de la croissance et transformation de la mœlle en tissu fibreux.

Ces travaux furent pratiqués sur deux races de souris et les auteurs remarquent que l'une d'elles donnait des altérations plus fréquentes et plus graves, ceci étant attribué à une différence d'activité thyroïdienne. R. et M. SILBERBERG, deux ans après les auteurs allemands, viennent d'effectuer des expérimentations dont les conditions pourront confirmer la théorie pathogénique proposée par ceux-ci. PRÉVOST et HORST concluent que ces accidents ne paraissent pas devoir limiter l'indication

de la thérapie à l'I. 131. Malgré cela, nous pensons qu'elle doit être évitée au moins dans tous les rhumatismes évolutifs.

---

## V. — Les accidents sanguins.

En 1952, BRULL et LEFEBVRE (20) ont observé après une dose unique de 10 millicuries, l'apparition chez un de leurs malades d'une leucopénie avec anémie. Le tout rentre dans l'ordre après deux mois de repos et une thérapeutique martiale. Plus récemment, POCHIN (23) rapporte une leucémie à évolution fatale dix-huit mois près une dose totale de 7,1 millicuries fractionnée en onze prises. Si cet auteur pense plutôt qu'il s'agit d'une coïncidence, il n'en envisage pas moins la possibilité d'une irradiation intense des amas lymphoïdes intra-thyroïdiens qui forment parfois de véritables centres germatifs et entrent dans la constitution anatomopathologique d'une thyroïde basedowienne. Ces amas lymphoïdes, attaqués, agiraient en produisant de véritables métastases leucémiques avant leur destruction complète. Une leucémie aiguë, après traitement par l'iode radioactif, a été signalée par ABBAT, FARRAN et GREENE (30) chez une femme de 67 ans après une dose de 17 millicuries. Après une amélioration de sa toxicose, cette malade présente, dix-neuf mois plus tard, une anémie; mais le mois suivant se dévoile une leucémie aiguë à évolution rapidement mortelle. Nous rappellerons en outre un décès par agranulocytose survenue chez une malade de GORDON et ALBRIGHT (2). Il s'agissait d'une femme de 38 ans, atteinte d'une tuberculose pulmonaire et osseuse. En réalité, elle avait présenté deux épisodes agranulocytaires, attribués à la streptomycine, avant le traitement par l'I. 131. Il n'est pas possible, ici, de rendre l'iode radioactif responsable, tout juste à la rigueur a-t-il pu jouer un rôle aggravant.

Plus fréquentes ont été les leucémies après traitement pour cancer thyroïdien, où les doses employées sont beaucoup plus importantes.

Seidlin (24), par exemple, sur treize malades traités, a observé l'apparition de deux leucopénies après des doses de 450 et 1.000 millicuries. L'une d'elles évolua vers une leucémie myéloïde mortelle.

Rawson (25), après avoir traité plusieurs néoplasmes thyroïdiens, note chez chaque patient des modifications hématologiques. Ces modifications varient d'une diminution lymphocytaire passagère à une pancytopénie fatale.

Une atteinte directe de la moelle par l'I. 131 observée à l'autopsie a été rapportée par Godwin et ses collaborateurs (26). Cette atteinte se traduisait cliniquement par une pancytopénie à laquelle est attribuée le décès de la malade après l'absorption de 527 millicuries, en trois doses. Ce qui prouve que l'iode radioactif, par son rayonnement, peut provoquer des lésions des centres hématopoïétiques.

Néanmoins, aux doses employées dans l'hyperthyroïdisme, il semble que ces accidents soient réduits à quelques exceptions qui peuvent tout de même justifier une surveillance de la formule.

---

### VI. — Les accidents génitaux.

Des accidents de cet ordre n'ayant jamais été signalés dans les statistiques que nous avons consultées, il n'en figure aucun sur le tableau que nous établissons plus loin. Cependant, quelques publications isolées en font état.

C'est ainsi que Boulet et Mirouze (27) ont observé l'apparition chez une malade de 25 ans, d'une aménorrhée durable et

de crises de tétanies itératives après une seule dose de 5 millicuries d'I. 131. Il s'agissait d'une hyperthyroïdie apparue après une grossesse. Cette jeune femme présentait depuis l'âge de 7 ans une instabilité psychomotrice et depuis l'apparition de ses premières règles à 17 ans, une dysménorrhée caractérisée par un espacement des périodes menstruelles de trente-cinq jours.

Comme origine de cette aménorrhée, les auteurs invoquent plutôt une dysharmonie des sécrétions gonadiques hypophysaires en dehors de toute insuffisance ovarienne ou surrénale. Ils concluent en pensant que la « néothyroxine » circulante fixée par l'hypophyse peut entraîner des déviations fonctionnelles durables capables d'engendrer une aménorrhée notamment chez les instables neuroendocriniens.

D'autres cas ont été signalés, mais après traitement pour néoplasme thyroïdien, c'est-à-dire avec des doses beaucoup plus importantes. Rawson (25), en particulier, a observé trois aménorrhées sur douze femmes en période d'activité génitale au moment du traitement.

Expérimentalement, Tillotson (28) et ses collaborateurs administrent des doses croissantes de 20 à 2.000 microcuries à des rats femelles en leur adjoignant des extraits thyroïdiens desséchés pour éviter le myxœdème. Ils observent chez tous les animaux l'apparition d'irrégularités du cycle œstral, avec chez ceux qui reçurent de 1.000 à 2.000 microcuries des périodes d'anœstrus temporaires. Il est à noter que la stérilité ne fut jamais obtenue et que tous les rats donnèrent plus tard une progéniture viable, avec cependant une réduction du nombre de cette progéniture chez ceux qui reçurent les plus hautes doses.

Des examens microscopiques furent pratiqués, et jamais on ne retrouva de lésions décelables au niveau des ovaires.

Même après 20 microcuries on retrouve dans la thyroïde des foyers de régénération, montrant que la glande n'est pas

entièrement détruite, et pourtant, déjà, sont apparues des irrégularités du cycle œstral.

Transposé en clinique humaine, ceci peut confirmer, quel que soit le mécanisme d'apparition, que des troubles du cycle peuvent se développer après des doses modérées.

Il semble bien qu'une action directe de l'I. 131 sur les ovaires soit possible après de très grosses doses. En effet, d'après les travaux de TILLOTSON, les rates ayant reçu 1.000 à 2.000 microcuries, bien qu'on n'ait décelé aucune altération histologique des ovaires, ont présenté une diminution du nombre de la progéniture.

Par contre, aux doses employées dans l'hyperthyroïdisme, ces accidents semblent rares et paraissent dus plutôt à un dérèglement hormonal. Comme l'hypophyse est le grand régulateur des sécrétions gonadiques et selon les expériences de COURRIER (31-32), il est possible de penser, comme BOULET et MIROUZE, que la « néothyroxine » radioactive pourrait être responsable d'une atteinte diencéphalo-hypophysaire génératrice de dérèglements des secrétions hypophysaires.

*Chez l'homme.*

Très peu d'éléments pour nous permettre d'évaluer la possibilité d'accidents testiculaires. Cependant, DUFFY et GODWIN ont pratiqué une biopsie testiculaire chez un homme de 50 ans après de grosses doses thérapeutiques. Ils ont observé une atrophie et n'ont pu mettre en évidence les images de spermatogénèse qui paraît être la première touchée. Mais ceci ne correspond pas, ici encore, aux doses employées dans l'hyperthyroïdisme et l'absence d'accidents connus nous porte à conclure que l'apparition de telles complications ne paraît pas devoir être à redouter.

Dans le cadre des dérèglements de sécrétions gonadiques hypophysaires à retentissement surrénal ou sexuel il paraît logi-

que de faire entrer les incidents rapportés par BAUER et GOODWIN (33). Ces auteurs ont vu apparaître, sur vingt et un malades du sexe mâle, trois cas de gynécomastie et cinq cas d'acné vulgaire principalement au niveau de la face, du cou et du tronc. Ces troubles, qui se développent après des doses de 2,64 à 12,60 millicuries, ont disparu après un délai de deux à quatre mois. BAUER et GOODWIN sont les seuls qui ont attiré l'attention sur de tels incidents.

---

### VII. — Les accidents par irradiation des organes voisins.

En 1952, SILBERBERG et DIXON (34) posaient expérimentalement le problème des complications par irradiation des organes voisins de la thyroïde.

Faisant des études sur des souris mâles auxquelles ils injectent 35 microcuries par gramme de poids, ces auteurs, enregistrent la mort de plusieurs animaux trois à quatre mois après l'injection.

A la nécropsie ils observent une réaction péritrachéale obstructive avec des réactions typiques dues aux radiations.

En clinique humaine, si quelques cas de trachéite mineure (35) ont été signalés, aucune atteinte sérieuse, ni de la trachée, ni des récurrents, n'est connue.

Le problème de l'atteinte des parathyroïdes est, en lui-même, beaucoup plus complexe. Un cas d'hypoparathyroïdisme temporaire a été observé par William-J. TIGHE (36) chez un jeune garçon de 14 ans, soixante-quatorze jours après une dose thérapeutique de 4 millicuries. L'auteur émet l'hypothèse d'une parathyroïde petite et incluse dans les tissus thyroïdiens. Presque en même temps, FREEDBERG et KURLAND (15) publient les lésions observées à l'autopsie chez seize malades traités à

l'I. 131 pour affections cardiaques. Sur neuf parathyroïdes observées, une seule présente une atteinte et il s'agissait comme dans l'hypothèse de TIGHE d'un fragment de glande inclus dans la thyroïde.

Deux autres cas de tétanie ont été rapportés par des auteurs français, l'une associée à une aménorrhée par BOULET et MIROUZE (27), l'autre par KLOTZ, CAROIT et LUMBROSO (18) après des doses respectivement de 5 et 6 millicuries. BOULET et MIROUZE écartent l'hypothèse d'une origine parathyréoprive et pensent à une déviation fonctionnelle du groupe diencéphalo-hypophysaire due à la thyroxine radioactive circulante.

Effectivement, sachant que le rayonnement β émis par l'isotope n'agit qu'à une distance maximum de 2,2 mm, pour obtenir une atteinte par irradiation directe, il faut admettre sans doute l'explication proposée par TIGHE. Ceci est évidemment exceptionnel et donne plus d'importance à l'interprétation proposée par BOULET et MIROUZE.

---

## VIII. — Les accidents hépatiques et rénaux.

Vu leur rôle et leur situation, on a longtemps redouté l'apparition de lésions au niveau du foie et des reins. Expérimentalement, GOLDBERG et CHAIKOFF (37), qui administrent 1 millicurie par kilo de poids à 12 chiens observent une atteinte hépatique faite de dépôts lipidiques et de glycogène chez six d'entre eux.

Les mêmes auteurs (38), dans des expériences portant sur un lot de dix rats, examinent le foie et les reins des animaux sacrifiés dix-huit mois après avoir reçu une seule injection intra-péritonéale d'I. 131. Ils ne relèvent aucune atteinte hépatique et les reins de deux rats seulement présentaient quel-

ques images de sclérose glomérulaire et de néphrite chronique interstitielle.

En clinique humaine, MILLER, DAILEY et SOOLEY (39) ont rapporté une atrophie jaune aiguë du foie idiopathique survenue après un délai de quatre ans et qui ne paraît pouvoir être imputée au traitement.

A notre connaissance, aucun accident hépatique ou rénal n'a été publié à l'heure actuelle. En considération du nombre de malades traités, les travaux expérimentaux ne paraissent pas suffisants pour prétendre que la thérapeutique à l'I. 131 présente un risque sérieux pour le foie et les reins.

---

### IX. — Les incidents locaux.

En dernier lieu, il nous faut signaler l'apparition très souvent observée de petits troubles locaux. Sensation de tension au niveau du cou, gêne avec légères douleurs de la région thyroïdienne.

L'administration par la bouche d'I. 131 est en outre parfois suivie de nausées et d'un petit syndrome subjectif de gastrite. Ces incidents sont très fréquents mais ne semblent n'avoir jamais compliqué de façon sérieuse les suites d'un traitement à l'iode radioactif.

---

## X. — Pourcentage exact d'accidents.

Après cet exposé de tous les accidents et incidents que nous avons pu retrouver et classer dans les différentes publications que nous avons consultées, il nous a paru intéressant d'établir une statistique globale. Malheureusement, beaucoup de ces complications font l'objet de publications isolées et ne peuvent y entrer. Nous pouvons cependant établir un rapport portant sur 3.252 malades comme le figure le tableau ci-contre.

Sans tenir compte des petits incidents locaux au niveau du cou et des petits troubles digestifs, nous avons relevé 431 accidents et incidents dignes d'être notés, soit 13,25 %. En nombre absolu, les hypothyroïdies représentent la majeure partie de ce chiffre puisqu'elles groupent à elles seules 85 % des 431 accidents, soit 11,40 % du nombre total des malades traités. Faute de précisions suffisantes, il ne nous a pas été possible le plus souvent d'établir une distinction entre les hypothyroïdies légères et les myxœdèmes vrais. Cependant, l'ayant fait chaque fois que ce fut possible, nous avons pu remarquer que les deux se retrouvaient respectivement dans 6,6 % et 5,9 % des cas.

Viennent ensuite les accidents oculaires avec un peu moins de 1 %. Nous avons vu combien les avis sont partagés sur cette question et combien les effets de l'iode 131 sur l'exophtalmie sont controversés.

Les accidents articulaires qui n'interviennent que dans 0,6 % des cas seraient sans doute négligeables si l'on ne remarquait que les trois publications qui en font mention les ont retrouvés dans 12 à 15 % des malades traités.

Les « crises hyperthyrotoxiques » qui seraient, selon les auteurs italiens Pouzio et Costa relativement fréquentes, n'ont

été retenues que dans onze cas. Mais il faut noter qu'elles peuvent avoir quelquefois une évolution fatale. Si nous réunissons tous les accidents mortels, dont l'imputabilité peut revenir à l'iode 131, nous remarquons que ceci ne représente qu'une incidence d'environ 2 ‰.

En outre, le pourcentage d'échecs et des améliorations insuffisantes, qui est très variable suivant les auteurs, peut être assez justement fixé de 10 à 12 %.

Le pourcentage des rechutes est, lui, de 8 à 10 %, encore ce chiffre porte-t-il sur des malades qui ont été suivis pendant trop peu de temps pour englober toutes les récidives survenues parfois plusieurs années plus tard.

Ainsi, le chiffre global des échecs, résultats incomplets, rechutes et accidents sérieux est de 25 à 28 %, soit 72 à 75 % de guérisons et améliorations satisfaisantes.

Cette évaluation est assez éloignée des pourcentages extrêmes de 42 % rapportés par KLOTZ (18) et 97,5 % par GORDON et ALBRIGHT (2), mais elle semble retenue, à quelques unités près, par de nombreux auteurs.

Cette revue générale montre bien que les accidents après traitement par l'iode radioactif ne sont pas d'une fréquence négligeable et peuvent atteindre au plus haut degré de gravité puisqu'il existe des complications à évolution mortelle.

| | DOSE | Nombre de Malades | Incidents Accidents | Accid. Sanguins | Accidents Oculaires | Accid. Articulaires | Hypothyroïdies | | Accid. Tétaniques | Crises Thyrotoxiques | Accid. Musculaires |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Passagères | Durables | | | |
| Williams, Towery (40) | | 111 | 6 | | | | | 3 | | 3 | |
| Kelsey, Haines (3) | | 55 | 15 | | | | 2 | 13 | | | |
| Werner, Quimby (35) | | 103 | 9 | | 2 | | 3 | 4 | | | |
| Feitelberg, Kaunitz (6) | 80 * | 184 | 18 | | 3 | | | 13 | | 2 | |
| Werner, Godwin (41) | 100 * | 63 | 7 | | 2 | | | 4 | | 1 | |
| Shipley, Straasli (10) | 95 * | 29 (D) | 7 | | 1 | | 2 | 4 | | | |
| | 135 * | 18 (N) | | | | | | | | | |
| Gordon, Albright (2) | 3 à 20,5 | 120 | 6 | | 3 | | | 3 | | | |
| Blomfield, MacGregor (19) | 4 à 32,5 | 20 | 5 | | | 3 | | 2 | | | |
| Miller, Dailey (39) | 1,9 à 26 | 100 | 10 | | | | | 10 | | | |
| Portmann, Robert (11) | 4 à 41 | 203 (D) | 20 | | | | | 20 | | | |
| | 4 à 104 | 78 (N) | | | | | | | | | |
| Scott, Seaman (13) | 90 à 240 * | 195 | 44 | | | | | 39 | | 5 | |
| Brull, Lefèbvre (20) | 10 à 22,3 | 40 | 11 | 1 | | 5 | 4 | 2 | | | |
| Prévot, Horst (21) | | 100 | 16 | | | 13 | 2 | 1 | | | |
| Sydney (C.), Werner (12) | 3 à 24 | 146 | 11 | | 1 | | | 10 | | | |
| Klotz, Caroit (18) | 4 à 28 | 31 | 13 | | 7 | | | 5 | 1 | | |
| Tubiana, Dutreix (42) | | 115 | 6 | | | | | 6 | | | |
| Frazer, Abatt (43) | | 32 | 10 | | | | 9 | 1 | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Molter, Dor, Henry (44) ..... | 2,5 à 20 | 15 | 1 | | | | 1 | | | |
| Souchet (Dreyfus) (7) ..... | 4,6 à 29 | 200 | 19 | | 5 | | 15 \ 4 | | | 15 |
| Clark, Rule (14) ..... | 150 à 350 * | 628 | 114 | | 6 | | 108 | | | |
| Chapman, Maloof (9) ..... | 160 * | 45 | 9 | | | | 9 | | | |
| | | 400 | 32 | | | | 32 | | | |
| Fauvert, Nicollo (49) ..... | | 59 | 14 | | 1 | | 12 | | | |
| Stone, Catz (48) ..... | | 112 | 21 | | | | 9 \ 12 | | | |
| Allen, Dunham (47) ..... | | 50 | 7 | | | | 7 | | | |
| | | 3.252 | 431 | 1 | 31 | 21 | 46 \ 41 | 1 | 11 | 15 |
| | | | | | | | 371 | | | |
| | | | 13,25 % | | 0,95 % | | 11,40 % | | | |

* En microcuries par gramme de glande thyroïde.

## ESSAI D'EXPLICATION

Avant d'envisager cette question, il nous paraît nécessaire de rappeler brièvement le cycle de l'iode dans l'organisme.

### Le cycle de l'iode.

Administré le plus souvent par la bouche, l'iode 131, rapidement absorbé sous forme d'iodure, se retrouve dans le sang et de là peut suivre 3 directions :

— Vers les espaces interstitiels afin d'établir l'équilibre entre la concentration plasmatique et la concentration des espaces extra-cellulaires;

— Vers les reins qui en éliminent une partie;

— Vers les tissus qui ont pour lui une affinité spéciale.

Du troisième groupe, le corps thyroïde capte à lui seul la presque totalité, et c'est là la base même du traitement. Cette captation dépend de la concentration plasmatique et par conséquent de la dose ingérée, mais elle dépend aussi de l'activité fonctionnelle de la glande.

Electivement retenu par la thyroïde, l'iodure va y subir différentes transformations pour aboutir en définitive à l'entrée de l'iode 131 dans la constitution de la thyroxine. Cette thyroxine stockée dans les vésicules colloïdes peut être libérée dans le sang sous diverses influences; elle est utilisée par les tissus et l'iode ionique libéré pourra, soit être recapté par la thyroïde, soit être éliminé par les reins.

La thyroïde a une affinité telle pour l'iode que celui-ci s'y trouve concentré à un taux deux cents fois supérieur au taux des autres tissus.

On a cherché à savoir si d'autres organes étaient capables de concentrer l'iode 131.

Godwin (26) et ses collaborateurs ont examiné à l'autopsie neuf patients morts de néoplasmes thyroïdiens et auxquels on administra différentes doses d'iode radioactif. A l'aide d'une méthode radio-autographique, ils ont cherché à déterminer la localisation de l'I. 131 dans les différents organes. Cette recherche fut négative dans tous, excepté la thyroïde.

Kurland et Freedberg (56) ont étudié la distribution de l'I. 131 à l'autopsie chez six patients auxquels on avait administré 7 à 39,1 millicuries de un à huit jours avant leur mort. Ces auteurs concluent qu'en dehors de la thyroïde les autres organes ne reçoivent qu'une faible fraction, 1 % ou moins des radiations. Et il semble admis que cette fraction soit insuffisante pour amener des accidents en provoquant directement des lésions organiques.

Le passage de l'iode dans le sang est rapide et Pochin (23) souligne que la concentration en est insuffisante durant cette période pour provoquer quelques dommages.

Ceci est vrai pour les doses employées dans l'hyperthyroïdisme mais ne l'est plus dans le traitement des néoplasmes. Les quantités d'iode 131 ingérées sont beaucoup plus importantes et l'irradiation paraît alors capable de provoquer des complications comme le montre l'anémie aplastique de Godwin (26). Il semble que les leucémies et aménorrhées apparues dans de telles conditions le soient suivant ce mécanisme.

Certains auteurs, comme Klotz (18) affirment que la radioiodothérapie présente les mêmes risques de libération diencéphalique que la thyroïdectomie. En effet, certains accidents enregistrés dans les deux cas présentent de nombreuses analo-

gies. Nous avons déjà abordé ce problème à propos des accidents thyrotoxiques et des accidents oculaires. Nous avons souligné les mêmes aspects que présente l'exophtalmie, avec ses inconnues, sa gravité et ses réponses diverses aux différentes thérapeutiques employées pour la réduire. Nous avons noté que radio-iodothérapie et thyroïdectomie ont certaines analogies dans leur mode d'action : certains auteurs emploient même le terme de radiothyroïdectomie interne. Une diminution de la sécrétion thyroïdienne peut aussi bien dans un cas comme dans l'autre provoquer une libération de thyrostimuline hypophysaire qui a souvent été accusée de provoquer les crises thyrotoxiques.

On peut peut-être plus facilement concevoir la libération plus ou moins brutale de la thyroxine concentrée dans la colloïde des vésicules thyroïdiennes, sous l'influence destructrice de l'iode 131, en accord avec certaines interprétations des crises tyrotoxiques.

Un autre mécanisme pourrait être invoqué. Il s'agit de l'action directe de l'iode radioactif sur les centres diencéphalo-hypophysaires. Cette hypothèse trouve un appui dans un grand nombre de travaux expérimentaux.

Etudiant chez le chien les concentrations d'I. 131 dans les tissu cérébraux, Chahovitch et Arnolevitch (57) ont montré que seule l'hypophyse avait une affinité particulière pour le radio-iode, sous forme de radiothyroxine. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par Jolliot et Courrier (31-32).

Chez l'homme, Freedberg et Kurland (15) ont observé à l'autopsie de malades ayant reçu de l'iode 131 dans le but de provoquer un hypométabolisme, certaines modifications hypophysaires. Sur neuf pituitaires examinées, ces auteurs ont remarqué :

— une fibrose de la glande,

— une augmentation de volume,

— deux adénomes basophiles,

— l'augmentation des cellules basophiles chez quelques patients,

— une petite collection de cellules chromophobes.

Ces altérations ne sont peut-être pas très typiques et GOLDBERG et CHAIKOFF (58) soulignent qu'après de grosses doses d'I. 131 chez le rat, les modifications hypophysaires sont identiques à celles obtenues après thyroïdectomie chirurgicale et sont simplement la conséquence de la destruction de la thyroïde.

Quoi qu'il en soit, même si cela ne devait pas être confirmé, la possibilité de lésions diencéphaliques sous l'action directe de la radiothyroxine circulante ne doit pas être écartée.

A propos des troubles présentés par le malade dont nous rapportons l'observation, nous avions envisagé la possibilité d'un mal des Rayons. Après notre revue de la littérature médicale, cette hypothèse ne nous paraît pas devoir être à retenir.

En résumé, divers mécanismes peuvent expliquer les différents accidents :

— les lésions organiques par irradiation directe aux doses employées dans l'hyperthyroïdisme semblent exceptionnelles,

— l'influence du rayonnement β sur la thyroïde qui est responsable des hypothyroïdies peut peut-être provoquer une libération exagérée de thyroxine génératrice de crises thyrotoxiques,

— la destruction du tissus thyroïdien peut retentir :

— sur les surrénales : accidents articulaires,

— sur l'hypophyse : libération diencéphalo-hypophysaire,

pouvant donner des accidents oculaires et des accidents « thyrotoxiques » si on admet la théorie thyrostimulinique,

— enfin la preuve d'une concentration appréciable de la radiothyroxine néoformée par les centres diencéphalohypophysaires peut faire soulever l'hypothèse de lésions, au niveau de ces centres, capables de provoquer des déviations fonctionnelles de l'hypophyse.

## CONTRE-INDICATIONS

Deux contre-indications absolues semblent être retenues par tous les auteurs. Il s'agit de l'emploi de l'iode 131 chez la femme enceinte et les femmes pendant l'allaitement.

1° *Chez la femme enceinte.*

Dès 1944, JOLIOT et COURRIER (31), par des expériences portant sur deux lapines gestantes, montraient que vers le milieu de la gestation l'iode radioactif traverse le placenta, principalement d'ailleurs sous forme ionique. Ces travaux furent confirmés chez l'homme par CHAPMAN (59) qui a prouvé que la barrière placentaire peut être franchie et que la thyroïde fœtale concentre l'iode à partir du quatrième mois. On peut donc considérer qu'un tel traitement chez une femme après le quatrième mois de grossesse représente un sérieux danger pour le fœtus. Cependant, GORDON et ALBRIGHT (2) prétendent que cinq femmes de leurs malades furent enceintes après ou pendant le traitement sans dommage pour la mère ni pour le bébé. CLARK et RULE (14) rapportent aussi que quelques patientes, postérieurement, devinrent enceintes et accouchèrent d'enfants normaux. Mais dans les deux cas aucune précision ne permet d'établir une relation exacte entre l'âge de la gestation et le moment où fut administré l'iode 131. D'ailleurs, il ne s'agit que de femmes qui furent enceintes soit après, soit pendant le traitement, et dans ce cas il est permis de penser que la thérapeutique n'intéressa la gestation que pendant les premiers mois, alors que le placenta établit encore une barrière. De ce fait,

ceci ne suffit pas pour autoriser l'emploi de l'iode 131 chez une femme enceinte.

2° *La transmission de l'iode radioactif par le lait maternel*

Ce sont en particulier NUMBERGER, LISCOMB et MEMPHIS (60) qui ont mis l'accent sur cette question. Ces auteurs étudient la concentration thyroïdienne de la mère et du bébé, ainsi que la concentration dans le lait chez deux jeunes femmes allaitant, après leur avoir administré une tracer-dose de 100 microcuries. En conclusion de leurs études, les auteurs prouvent que la présence de l'I. 131 dans le lait maternel est indiscutable, et que sa concentration est suffisante pour amener une captation appréciable par la thyroïde du bébé. Ils pensent en outre que l'administration de tracer-dose à but diagnostique est, non seulement hasardeuse, mais peut encore donner des résultats faux, du fait même de la dérivation de l'iode dans le lait maternel.

Les gros goîtres compressifs sont chirurgicaux. En effet, en plus de la nécessité d'aller très vite et de dégager les organes comprimés, les dangers d'irradiation de ces organes qui sont souvent plus ou moins englobés par du tissu thyroïdien contre-indiquent l'emploi de l'iode 131.

Aucune des complications que nous avons relevées ne paraissent motiver une contre-indication absolue.

Cependant, il semble que les goîtres nodulaires, à nodule solitaire, et adénomes toxiques, dont certains possèdent un potentiel néoplasique, soient plutôt justiciables d'une exérèse chirurgicale.

Les goîtres non toxiques ne doivent pas non plus bénéficier d'un traitement à l'iode radioactif, tant qu'une thérapeutique mineure peut en amener la guérison.

Dans la maladie de Basedow, les circonstances étiologiques doivent être recherchées avec soin et l'I. 131 sera contre-indi-

qué chaque fois qu'un traitement hormonal ou par freinateurs hypophysaires pourra être institué avec quelques chances de succès. C'est peut-être ce qui permettra de réduire au maximum les accidents occulaires.

Les maladies de Basedow avec complications cardiaques peuvent être traitées par l'I. 131; cependant, on sait les excellents résultats enregistrés par la chirurgie lorsqu'il existe une décompensation cardiaque et qu'il faut aller très vite.

La méthode paraît devoir en outre être évitée chaque fois qu'il existera un rhumatisme évolutif et chaque fois que des accidents sanguins auront été déjà signalés.

Le risque de cancérisation continue à en limiter l'emploi chez les sujets jeunes. Ce point mérite maintenant examen.

En définitive, nous pensons que les indications de la radioiodothérapie sont assez voisines de celles de la chirurgie avec cette réserve que la thyroïdectomie nous paraît préférable, chez le sujet jeune, dans les goîtres nodulaires et dans les cardiothyréoses graves.

Le traitement à l'iode radioactif pourra donc être employé dans tout goître toxique avec les réserves que nous avons données plus haut. Il pourra en outre être conseillé chaque fois que les thérapeutiques mineures n'auront pu contrôler la maladie ou que l'acte chirurgical sera impossible à pratiquer.

## UN POINT D'INTERROGATION :
## LE RISQUE DE CANCERISATION

C'est la grande inconnue qui a préoccupé la majorité des auteurs depuis l'entrée en thérapeutique de l'I. 131. Pour cette raison, d'ailleurs, un grand nombre d'entre eux n'ont appliqué ce traitement qu'aux malades âgés en moyenne de plus de 35 à 40 ans. Précisons tout de suite que nous ne connaissons pas, jusqu'à maintenant, de néoplasmes thyroïdiens développés chez l'homme après un tel traitement. Cependant, et quelles qu'en soient les raisons, nous avons particulièrement remarqué l'intérêt suscité par cette question, et la fréquence avec laquelle elle est envisagée dans la littérature que nous avons consultée.

Freedberg et Kurland (15) ont pu examiner, à l'autopsie, les thyroïdes de seize patients euthyroïdiens soumis à cette thérapeutique, dans le but de provoquer un hypométabolisme. Les doses employées qui varient de 17 à 59 millicuries, paraissent relativement importantes.

En réalité il s'agit de glandes normales, c'est-à-dire qui ont un pouvoir de captation assez faible par rapport à celui des glandes hyperfonctionnelles, ceci explique que ces thyroïdes normales supportent mieux de plus fortes doses.

Ces auteurs ont observé après un délai de quatorze à vingt-quatre jours des modifications histologiques faites d'une perte de l'architecture folliculaire, avec un infarcissement de substance éosinophile et des altérations vasculaires. Dans d'autres cas moins atteints, l'architecture est maintenue avec une infil-

tration surtout lymphocytaire. Mais ils ont pu remarquer, dans la lumière des follicules, des cellules desquammées, présentant des aspects bizarres, avec un pigment jaune et dans certains cas la présence de cellules atypiques multinucléées avec des vacuoles nucléaires.

En définitive, aucune transformation néoplasique vraie sur les thyroïdes dont la plupart ont été observées après des délais trop courts, quoi que le plus long soit cependant de 1.092 jours, pour montrer des images vraiment nettes de cancérisation.

Cependant Lindsay, Dailey et Jones (61) ont étudié les effets histologiques des radiations sur les thyroïdes normale et hyperplasique. Ils ont observé, après I. 131 et après rayons X, des réactions prolifératives épithéliales pouvant aboutir au développement de multiples adénomes. Les auteurs, après ces travaux, envisagent la possibilité de transformation maligne dans les thyroïdes hyperplasiques irradiées par l'I. 131.

La contribution expérimentale à cette question est particulièrement importante à considérer. Maloof, Brown (8) et leurs collaborateurs, sur des rats ayant reçu 1 à 300 microcuries d'iode radioactif, ont pu observer, entre autres images histologiques, des modifications nucléaires bizarres. Ils ont relevé en outre la formation d'un adénome sur cinq cents rats après un an et demi.

Goldberg et Chaikoff (38) ont examiné les thyroïdes de dix rats treize mois après une seule injection intrapéritonéale d'I. 131. Sur les huit premiers, il ont observé :

— de larges aires contenant des follicules remplis de colloïde pâle : les cellules bordantes étaient squameuses ou cuboïdes basse. Le noyau ne montrait pas d'anormalités. Présence de granulations jaunes dans le cytoplasme de quelques cellules;

— la présence de tissus fibreux abondants;

— en quelques endroits, la persistance d'une légère production inflammatoire chronique, contenant des grands et

petits lymphocytes, des macrophages et beaucoup de tissu éosinophile;

— dans toutes les glandes des cellules épithéliales irrégulières intensément éosinophiles, à cytoplasme granuleux, à gros noyau. Ces cellules sont isolées ou en groupes.

Sur les deux autres :

Mêmes tissus, plus des adénomes encapsulés d'allure non maligne; mais avec aussi, dans la première, trois foyers, et dans la seconde, sept foyers néoplasiques se présentant sous deux aspects atypiques.

— *Type A :*

Nappes de cellules polyédriques à cytoplasmes granuleux parfois disposées en acini; noyau pauvre en chromatine avec des images de mitoses. Partiellement encapsulées.

— *Type B :*

Amas de petites cellules sans capsules, envahissant les tissus voisins avec de fréquents aspects de mitose.

Ces auteurs envisagent la possibilité d'une transformation néoplasique après avoir remarqué que le type A offre une certaine ressemblance avec les adénocarcinomes et le type B avec des petites cellules carcinomateuses. Les expériences tendraient donc à prouver chez le rat la possibilité de développements de tumeurs.

Heureusement, en clinique humaine, aucun cas de néoplasmes après traitement à l'I 131 n'ont été signalés. Si les premiers malades furent traités il y a environ quinze ans, ce n'est que depuis une dizaine d'années que cette thérapeutique a vraiment été utilisée. Si le danger est réel, peut-être devrions-nous voir très bientôt apparaître des tumeurs malignes. Mais ce laps de

temps est encore trop court pour pouvoir éliminer ce risque et il semble qu'une extrême prudence doive être observée en utilisant autant que possible l'iode radioactif chez les malades de plus de 35 à 40 ans.

## CONCLUSIONS

Il n'était pas question dans ce travail de condamner une thérapeutique qui a donné en certaines circonstances d'excellents résultats.

Nous avons voulu simplement rechercher et grouper tous les incidents et accidents que le traitement à l'iode 131 a pu provoquer depuis les débuts de son application en 1942.

Nous pouvons en conclure :

1° Que les incidents et accidents post-radio-iodothérapiques ne sont pas quantité négligeable et représentent 13,25 % des malades traités, dont 11,40 % pour les seuls hypothyroïdies;

2° Que les accidents, souvent mineurs et passagers, sont dans 6 % des cas environ d'une certaine gravité;

3° Qu'il existe des accidents d'évolution mortelle;

4° Que s'ils paraissent en général obéir aux mêmes mécanismes que les accidents post-chirurgicaux, on peut soulever l'hypothèse d'une action directe de l'I. 131 sur les centres diencéphalo-hypophysaires;

5° Que le risque de cancérisation secondaire devient de moins en moins redoutable mais ne peut être encore complètement écarté.

Malgré ses complications, il n'est pas douteux que grâce à un emploi de plus en plus judicieux, l'iode radioactif ne prenne une place de choix dans le traitement de l'hyperthyroïdisme.

# SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, *le Doyen*,
R. SIGALAS

Vu, bon a imprimer :
*Le Président*,
SARIC

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 20 Octobre 1956
*Le Recteur*,
E. DELAGE

## BIBLIOGRAPHIE


1. Hertz (J.) et Roberts (A.). — Applications of radio-iodine in therapy of grave's desease. *J. Clin. Invest.*, 1942, *21*, 624.

2. Gordon (E.-J.) et Albright (E.-G.). — Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. *J.A.M.A.*, 1950, *143*, 1129.

3. Kelsey (M.-P.), Haines (S.-F.) et Keating (F.-R.). — Treatment of exophtalmic goiter with radio-iodine. *Post. Grad. Med.*, 1949, *6*, 263.

4. Pouzio (M.) et Costa (A.). — Nos résultats dans la thérapeutique de l'hyperthyroïdisme avec l'I. 131. *Journ. de radiol.*, 1953, *34*, 633.

5. Nelson (R.-B.), Cavenagh (J.-R.) and Bernstein (A.). — Case of fatal thyroïd crisis occuring after radioactive iodine therapie. *Illinois Med. J.*, 1952, *101*, 265.

6. Feitelberg (S.), Kaunitz (P.-S.), Silver (S.). — Hyperthyroïdisme : its treatment by radioactive iodine. *Arch. Intern. Med.*, 1950, *85*, 471-478.

7. Souchet (B.-P.-E.). — Les hypothyroïdies après traitement par l'iode radioactif. Thèse Paris, 1954, n° 1000.

8. Maloof (F.), Brown, Dobyns and Victory. — The effects of various doses of radioactive iodine on the function and structure of the thyroïd of the rat. *Endocrinology*, 1950, *50*, 612.

9. Chapman (E.-M.), Maloof (F.), Maisterrana (J.) and Martin (J.-M.). — Ten years experiences with radioactive iodine. *J. Clin. End. Métab.*, 1954, *14*, 45-55.

10. Shipley (R.-A.), Straasli (S.-P.), Friedell (H.-L.) and Potts (A.-M.). — I. 131 in the diagnosis and treatment of hyperthyroïdisme. *Amer. J. Roentg.*, 1950, *64*, 576-589.

11. Portman (U.-V.), Hay (R.), Cullagh (P.-C.). — Experiences in the treatment of diseases of the thyroïd gland whit radioactive iodine. *Amer. J. Roentg.*, 1951, *66*, 179-183.

12. Werner (S.-C.). — Results in treatment of hyperthyroïdisme with radio-iodine. *Med. Clinics North Amer.*, mai 1952, 623-632.

13. Scott (W.-G.), Seaman (W.-B.), MacBryde (C.). — Observations and results in treatment of hyperthyroïdism with radioactive iodine. *Amer. J. Roentg.*, 1951, *66*, 171-178.

14. Clark (D.-E.) and Rule (J.-E.). — Radioactive iodine or surgery in treatment of hyperthyroïdism. *J.A.M.A.*, 1955, *159*, 995-997.

15. Freedberg (A.-S.), Kurland (G.-S.). — The pathologics effects of I. 131 on the normal thyroïd gland of man. *J. Clin. End Metab.*, 1952, *12*, 1315-1348.

16. Klotz (H.-P.) et Lumbroso (P.). — Sur un type particulier d'échecs et d'incidents après doses itératives d'iode radioactifs chez les basedowiens. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, oct. 1953, 815.

17. Klotz (H.-P.) et Elmaleh (H.). — De la possibilité d'observer un myxœdème durable après l'administration d'une dose unique et modérée d'I. 131. *Soc. Méd Hôp. Paris*, oct. 1953, 811-815.

18. Klotz (H.-P.) Caroit et Lumbroso. — Etude clinique des effets obtenus par l'iode radioactif dans le traitement de l'hyperthyroïdie. *Ann. End.*, 1953, *14*, 61-63.

19. Blomfield (G.-W.), Jone (J.-C.), MacGregor (A.-G.), Miller (H.) et Wayne (E.-J.). — Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Brit. Med. J.*, 1951, *2*, 273-281.

20. Brull (L.) et Lefebvre (L.). — Traitement de la maladie de Basedow par l'iode radioactif. *Ann. End.*, 1952, *13*, 414.

21. Prêvot (R.) et Horst (W.). — Uber arthritishe und rhumathoïd ersheinungen bei radiojodidbehandelten (I. 131) thyreotoxicosen. *Strahlentherapie*, 1952, *88*, 253-259.

22. Silberberg (R.) and Silberberg (M.). — Radio-iodine induced athyroïd joint disease in mice of different strains. *Endocrinology*, 1954, *55*, 535-542.

23. Pochin (E.-E.), Myant (N.-B.) and Corbett (B.-D.). — Leukaemia following radio-iodine treatment of hyperthyroïdism. *Brit. J. of Radiology*, janv. 1956, *31*.

24. Seidlin (S.-M.). — Radio-iodine in treatment of metastatic thyroïd carcinoma. *Med. Clinics North Amer.*, mai 1952, 663.

25. Rawson (R.-W.). — Limitations and indications in the treatment of cancer of the thyroïd with radioactive iodine. *J. Clin. End. Metab.* 1951, *11*, 1128.

26. Godwin. — Pathologicals effects and radio-autographic autolocalisation of I. 131 in humans. Postmortem study in nine patients. *Cancer*, 1951, *4-5*, 936.

27. Boulet (P.), Mirouze (J.) et Ribstein (M.). — Aménhorrée durable et crises de tétanie itératives après traitement par l'iode radioactif d'une maladie de Basedow. *Ann. End.*, 1952, *13*, 801.

28. Tillotson (F.), Rose (G.) and Warren (C.). — A physiopathologic study of the effect of radioactive iodine on the ovary. *Amer. J. Roentg.*, 1953, *70*, 599.

29. Duffy (R.-J.), Godwin (J.-T.), Trunnel (J.-B.) et Rawson (R.-W.). — The association for the study of internal secretions. Abstracts of papers presented at the thirty-second meeting. *J. Clin. End. Metab.*, 1950, *10*, 810.

30. Abbat (J.-D.), Farran (H.-E.-A.) et Greene (R.). — Leucémie myéloïde aiguë après traitement par l'iode radioactif. *Lancet*, 1956, *270*, 782.

31. Joliot (F.), Courrier (R.), Horeau (A.) et Sue (P.). — Sur l'obtention de la thyroxine marquée par le radio-iode et son comportement dans l'organisme. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, 1944, *1*, 769.

32. Courrier (R.), Horeau (A.) et Morel (F.). — Etude quantitative sur la pénétration de la radiothyroxine dans l'hypophyse antérieure. *C.R.S.B.*, 1949, *143*, 935.

33. Bauer (F.-K.) et Godwin (W.-E.). — Acné and Gynecomasty following I. 131 treatment. *J. Clin. End. Metab.*, 1951, *11*, 1574.

34. Silberberg (R.) and Dixon (J.). — Obliterating tracheitis, a complication following administration of radioactive iodine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1952, *39*, 256.

35. Werner (J.-C.), Quimby (L.-D.) and Schmidt (C.). — Radioactive sodine I. 131 in treatment of hypothyroïdrin. *Am. J. Med.*, 1949, *7*, 731.

36. Tighe (W.-S.). — Temporary hypoparathyroïdisme following radioactive iodine treatment for thyrotoxicosis. *J. Clin. End. Metab.*, 1952, *12*, 1220.

37. Goldberg (R.-C.) et Chaikoff (I.-L.). — Myxœdema in the radiothyroïdectomized dog. *Endocrinology*, 1952, *50*, 115.

38. — Developpement of thyroïd neoplasms in the rat following a single injection of radioactive iodine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, *76*.

39. Miller (E.-R.), Dailey (M.-E.), Soley (M.-H.), Foreman (N.), Holmes (A.-V.). — Studies with radio-iodine treatment of patients with hyperthyroïdism by I. 131. *Radiology*, 1951, *57*, 227.

40. Williams (R.-M.), Towery (B.-T.), Jaffe (H.). — Radio-iodothérapeusis. *Amer. J. Med.*, 1949, *7*, 702.

41. Werner (J.-C.), Godwin (L.-D.), Quimby (E.-H.) and Schmidt (C.). — Results from use of radioactive iodine (I. 131) in diagnosis and treatment of toxic goiter. *Amer. J. Roentg. Rad.*, 1950, *63*, 889.

42. Tubiana, Dutreix (J.) et Grimberg (M.) — Résultats du traitement de 115 cas d'hyperthyroïdies par l'iode radioactif. *Pr. Méd.*, 1953, *61*, 807.

43. Frazer (R.), Abatt (J.-D.) and Stewart (F.-S.). — *Brit. J. Rad.*, 1954, *27*.

44. Molter (F.), Dor (P.), Henry (J.-A.). — L'utilisation de l'iode radioactif dans le diagnostic et le traitement des hyperthyroïdies. *Acta Chir. Belg.*, 1954, *53*, 849.

45. DREYFUS (G.), ZARA (M.), AMBROSINO, TRIANTAPHYLLIDES (M^me) et GINTZBURGER. — Considérations pratiques sur le traitement de la maladie de Basedow par l'I. 131. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1953, 69, 317.

46. DREYFUS (G.), AMBROSINO, ZARA (M.) et TRIANTAPHYLLIDES (M^me). — Traitement de la maladie de Basedow par l'iode radioactif. *Pr. Méd.*, 1953, 61, 941.

47. ALLEN (M.-S.), DUNHAM (H.-H.), MONTGOMERY (C.-E.). — Treatment of hyperthyroïdism. *Kansas Med. Soc. J.*, 1953, 54, 120.

48. STONE (H.), CATZ (B.), PETIT (P.) and STARR (P.). — Therapeutic studies in hyperthyroïdism : use of radioactive iodine. *California Med.*, 1954, 81, 4.

49. FAUVERT (R.), NICOLLO (S.). — Traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radioactif. *Sem. des Hôp.*, 1954, 30, 4236.

50 KEATING (J.-R.) et ALBERT (A.). — Metabolism of iodine in man as diclosed with use of radio-iodine. *Recent Prog. Hormone research*, 1949, 4, 429.

51. RABEN (M.-S.) et ASTWOOD (E.-B.). — Use of radio-iodine in phisiological and clinical studies of thyroïd gland. *J. Clin. Investig.*, 1949, 28, 1347.

52. FINK (K.) et FINK (R.-M.). — Formation of mono-iodotyrosin from radio-iodine in thyroïd of rat and man. *Science*, 1948, 108, 358.

53. SALTER (W.-T.). — Metabolic circuit of thyroïd hormone. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, 50, 358.

54. ROSENBERG (I.-N.). — Nature of circulating thyroïd hormone in Grave's disease. *J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 1.

55. ASTWOOD (E.-B.) et STANLEY (M.-M.). — Use of radioactive iodine in study of thyroïd iodine function of man. *West J. Surg.*, 1947, 55, 625.

56. KURLAND (G.-S.) and FREEDBERG (A.-S.). — The distribution of I. 131 in tissu obtained at necropsy or zt surgical operation in man, *J. of Clin. End. Metab.*, 1951, 11, 843.

57. CHAHOVITCH (X.), ARNOVLJEVITCH (V.), MIHAILOVITCH (L.), MILUTINOVITC (P.) et BATA (A.). — Distribution et concentration de l'iode et du phosphore dans les différentes parties du cerveau, du cervelet et de la moelle épinière. *Revue de pathologie générale et comparée*, 1955, n° 671.

58. GOLDBERG (R.-C.) et CHAIKOFF (I.-L.). — The cytological changes that occur in the anterior Pituitary glands of rats injected with various doses of I. 131 and their significance in the estimation of thyroïd function. *Endocrinology*, 1950, *46*, 91.

59. CHAPMAN (E.-M.) EVANS (R.). — The collection of radioactive iodine by the human fetal thyroïd. *J. Clin. End. Metab.*, 1948, *8*, 717.

60. NUMBERGER (C.-E.), LISCOMB and MEMPHIS. — Transmission of radioiodine (I. 131) to infants through human maternel milk. *J.A.M.A.*, 1952, *150*, 1398.

61. LINDSAY (S.), DAILEY (M.-E.) and JONES (M.-D.). — Histologie effects of various types of ionizing radiation on normal and hyperplastic human thyroïd gland. *J. Clin. End. Metab.*, 1954, *14*, 1179.